

Aus der Medizinischen Univ.-Klinik Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

Halbsynthetische Cephalosporin-Antibiotika

(Klinische Erfahrungen mit Cephalothin)

Auszug aus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der **Medizinischen** Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

HANS JÜRGEN LAAR

geboren in Berlin

1966

Dekan: Prof. Dr. H. U. Zollinger

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer



Münchener Medizinische Wochenschrift

Sonderdruck

Schriftleitung: Walter Trummert, München — unter ständiger Mitarbeit von Otto Fenner, Hamburg
Verlag: J. F. Lehmann, München — Anzeigenverwaltung: Karl Demeter, Gräfelfing vor München

109. Jahrgang 1967

Nr. 6 (Seite 301—308)

Aus der Med. Univ.-Klinik Freiburg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. L. Heilmeyer)

Erfahrungen mit dem halbsynthetischen Cephalosporin-Antibiotikum Cefalotin

von G. MÖSSNER, U. STIELER und H. J. LAAR*)

Zusammenfassung: Die Haupteigenschaften der Cephalosporine sind: Weitgehende Stabilität gegen Staphylokokken-Penicillinase, breites, die klinisch wichtigsten Bakterien umfassendes Wirkungsspektrum, Möglichkeit bakterizider Wirkungsweise, geringe Toxizität sowie Serumproteinbindung, keine ausreichende Resorption nach oraler Gabe (Applikation daher parenteral; auch lokal und intrathekal), geringe Ausscheidung durch die Galle, hohe Ausscheidungsrate durch die Nieren, meist — doch nicht zuverlässig — keine Kreuzallergie gegenüber den Penicillinen, aber teilweise Kreuzresistenz.

Anhand von Resistenzbestimmungen wird die „Resistenzlage“ der klinisch wichtigsten Bakterien gegenüber Cefalotin im Vergleich zu Ampicillin dargestellt.

Gute Therapieerfolge waren bei 70% der 50 mit Cefalotin behandelten Patienten, mäßiger Erfolg bei 6% zu registrieren. Die Mehrzahl der Therapieversager

*) Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit werden von Herrn cand. med. H. J. Laar als Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br. vorgelegt.

(24%) blieb auf schwer beeinflussbare Krankheitsbilder beschränkt.

An Nebenwirkungen traten schmerzhaft Reaktionen bei i.m. Injektion auf; gelegentlich wurden Thrombophlebitiden bei i.v. Dauertropfinfusion gesehen. Auf die Möglichkeit des Auftretens einer Granulozytopenie im Therapieverlauf sollte geachtet werden.

Die Cephalosporine sind eine echte Bereicherung bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen.

Summary: Clinical observations of the semi-synthetic Cephalosporin-Antibiotic Cefalotin. The following are the main properties of the Cephalosporines: extensive stability against the penicillinase of staphylococci, a broad spectrum of activity which includes the clinically most important pathogen organisms, the possibility of a bactericidal mode of action, low toxicity and binding to serum protein, inadequate absorption after oral administration (thus must be administered parenterally; may also be given locally and intrathecally), low excretion in the bile, high renal excretion, usually — but not reliably — no cross-allergy to the Penicillins, but partial cross-resistance.

On the basis of sensitivity studies the "resistance-situation" of the clinically most important pathogen organisms is compared to Cefalotin and to Ampicillin.

We were able to observe good therapeutic responses in 70% of the 50 patients treated with Cefalotin, a moderate success was observed in 6%. The majority of the therapeutic failures (24%) was restricted to pathological conditions that were difficult to treat.

We observed the following side-effects: painful reactions on i.m. injection; occasional thrombophlebitis after i.v. drip infusion. One must keep in mind the possibility of the occurrence of a granulocytopenia during the course of treatment.

Cephalosporines represent a real addition to the therapeutic choices for the treatment of bacterial infections.

Die Zahl verfügbarer Antibiotika ist ständig im Steigen begriffen. Die Situation für den behandelnden Arzt wird immer unübersichtlicher. Daher erscheint es notwendig, in experimentellen Untersuchungen die Eigenschaften neuer Mittel zu überprüfen. Um den gewonnenen Gesamteindruck abzurunden, ist schließlich die klinische Prüfung unerlässlich. Nach allgemeiner Ansicht ist kaum mehr mit der Entdeckung „großer“ Antibiotika zu rechnen. Um so mehr gilt es, eine strenge Auswahl und eine Entscheidung zu treffen, ob das neue Medikament günstigere Eigenschaften erwarten läßt, als bisher bekannte und damit eine echte Bereicherung darstellt.

Der Beantwortung dieser Frage suchten wir hinsichtlich der Gruppe neuer halbsynthetischer Antibiotika, den Cephalosporinen, näherzukommen. In einer früheren Untersuchung hatten wir uns bereits mit dem einen der beiden verfügbaren Cephalosporin-Antibiotika, dem Cefaloridin, beschäftigt.

Die vorliegende Arbeit sollte unsere Erfahrungen auf das zweite Derivat, das **Cefalotin***) (7-[Thiophen-2-acetamido]-cephalosporansäure) ausdehnen. Die Formel sei der Vollständigkeit halber wiedergegeben, siehe Abb. 1; sie läßt das Grundgerüst der

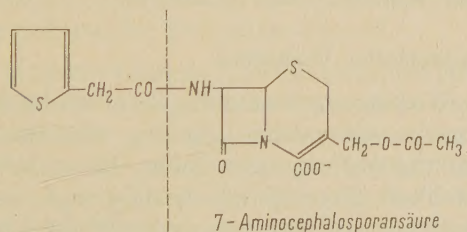


Abb. 1: Strukturformel von Cefalotin.

*) Eli Lilly GmbH, Gießen

Cephalosporine, die 7-Aminocephalosporansäure, erkennen. Die chemische Verwandtschaft zur 6-Aminopenicillansäure und damit zu den Penicillinen äußert sich nicht nur in der Strukturformel, sondern auch in einigen noch zu schildernden Eigenschaften.

In der erwähnten früheren Zusammenstellung wurden bereits die beiden Cephalosporinderivate miteinander verglichen. Dennoch seien nochmals kurz die hervorstechendsten Merkmale der Cephalosporine geschildert:

Besondere Bedeutung kommt der **Penicillinasefestigkeit** der Cephalosporine zu. Ob ein spezifisches Ferment, die Cephalosporinase, existiert, kann noch nicht sicher entschieden werden. Bisher konnte kein derartiges Ferment, das die Cephalosporine spaltet, die Penicilline aber unbeeinflusst läßt, nachgewiesen werden.

Es handelt sich sowohl bei der Penicillinase als auch der Cephalosporinase um β -Lactamasen, die durch Aufspaltung des für Penicilline und Cephalosporine gemeinsamen β -Lactam-Ringes das Antibiotikamolekül zu inaktivieren vermögen.

Möglicherweise ist die Cephalosporinase eine Penicillinase mit spezifischer Substrataffinität. Die Festigkeit der Cephalosporine gegenüber der Einwirkung von β -Lactamasen kann man sich ähnlich wie bei den halbsynthetischen Penicillinen dadurch erklären, daß die Seitenkette die Bildung des Substrat-Enzymkomplexes verhindert.

Antibakterielles Verhalten

Das Wirkungsspektrum des Cefalotin ist dem des Cefaloridin weitgehend ähnlich; eine besondere Darstellung erübrigt sich daher. Es umfaßt: Staphylokokken (Penicillin-G-sensible und -resistente), Streptococcus pyogenes und viridans, Diplococcus pneumoniae, Corynebakterien, Neisseria catarrhalis und gonorrhoeae, Clostridien, Haemo-

philus influenzae, Bordetella pertussis, E. coli, Proteus mirabilis, Salmonellen, Shigellen, Klebsiella pneumoniae und Aerobacter aerogenes. Enterokokken gehören nicht zum eigentlichen Wirkungsspektrum der Cephalosporine (erforderliche minimale Hemmkonzentration = MHK = 0,1—50 γ /ml). Erhöhte Konzentrationen, wie sie im Urin erreichbar sind, vermögen jedoch auch die Enterokokken zu hemmen.

Resistent sind: Proteus morgani und vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Dermatophyten und Candida albicans.

Die minimalen Hemmkonzentrationen empfindlicher grampositiver Bakterien und gramnegativer Kokken liegen zwischen 0,01 und 1 γ /ml, während die Werte bei sensiblen gramnegativen Bakterien stärker variieren (von unter 1 γ /ml bis 10—20 γ /ml und mehr).

Zwischen Cefalotin und Cefaloridin bestehen hinsichtlich ihrer antibakteriellen Wirksamkeit nur graduelle Unterschiede, die klinisch sicherlich nicht erfaßbar sind.

Bei einer Vielzahl der Keime des Cefalotin-Wirkungsbereiches sind im Organismus **bakterizide Konzentrationen** erreichbar, die wenig über der minimalen Hemmkonzentration liegen.

Der Wirkungsmechanismus der Cephalosporine ist dem der Penicilline sehr ähnlich, wie vergleichende Untersuchungen von Penicillin G und Cefalotin gezeigt haben. Beide Mittel hemmen selektiv die Biosynthese der Bakterienzellwand.

Bei längerer Passage in antibiotikahaltigem Milieu kann eine geringe **Resistenzzunahme** beobachtet werden. Sie erfolgt bei Staphylokokken nach dem Prinzip der „multiple step mutation“ und ist bei diesen geringer als bei gramnegativen Bakterien. In Einzelfällen wird auch eine Resistenzentwicklung unter der Therapie beschrieben. Von einigen Autoren wird eine geringfügige Kreuzresistenz

zwischen Methicillin und Cefalotin bei Methicillin-resistenten Staphylokokken gefunden. Gegenüber einem Teil gramnegativer Stäbchen besteht eine Kreuzresistenz zu Ampicillin, die besonders ausgeprägt bei *Pseudomonas aeruginosa* ist.

Pharmakokinetisches Verhalten

Sowohl Cefalotin als auch Cefaloridin sind relativ säurestabil, werden im Gastrointestinaltrakt jedoch nicht resorbiert, so daß eine parenterale Applikation notwendig ist.

Nach i.v. oder i.m. Injektion kommt es rasch zu hohen Spitzenwerten der Serumkonzentrationen, die nach 500 mg ca. 10—11 γ /ml, nach 1 g 20—22 γ /ml betragen. Die Serumhalbwertszeit beläuft sich bei Cefalotin auf durchschnittlich $42,3 \pm 2,5$ Min. (vergleichsweise Penicillin G = 56 ± 17 Min.; Cefaloridin = 46,2 Min.). Innerhalb von 4—6 Stunden können keine meßbaren Serumkonzentrationen mehr nachgewiesen werden. Daraus leitet sich die *Notwendigkeit eines 6stündlichen Applikationsintervalles* ab. Bei Cefaloridin waren etwas höhere und länger anhaltende Antibiotika-Konzentrationen festzustellen (z. B. nach 6 Stunden noch Nachweis von 1,2 γ /ml). Bei beiden semisynthetischen Cephalosporinen konnten wirksame Gewebsspiegel gemessen werden. Besonders hohe Konzentrationen werden in der Niere gefunden. Dagegen findet sich in der Leber oder Milz keine Anreicherung des Antibiotikums. Die in der Galle gefundenen Konzentrationen entsprechen den Serumwerten.

Im Liquor cerebrospinalis Gesunder sind keine ausreichenden Konzentrationen der Cephalosporine zu erwarten.

Demgegenüber ist der Übertritt in die Pleuraflüssigkeit gut. Ausreichende Mengen werden ebenfalls in der Muttermilch gemessen. Eine diaplazentare Übertragung gestattet auch den Nachweis wirksamer Cefalotin-Konzentrationen im Nabelschnurblut.

Die Ausscheidung der Cephalosporine geschieht rasch und größtenteils durch die Nieren (für Cefalotin 60—90% der gegebenen Menge). Cefalotin wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Eine in Nieren, Leber, Dünndarm und Magengewebe nachweisbare Desazylase führt zu einem Metaboliten des Cefalotins (0-Desazetyl-Cefalotin), der bei gleichem Wirkungsspektrum eine geringere antibakterielle Aktivität besitzt.

Eiweißbindung

Eine Inaktivierung der Cephalosporine durch Serum erfolgt nur in geringem Maße. Während für Cefaloridin eine signifikante Proteinbindung nicht nachzuweisen ist, ist die Wirkung von Cefalotin in Serummilieu geringgradig reduziert. Die Serumproteinbindung von Cefalotin ist vergleichsweise zu den meisten halbsynthetischen Penicillinen deutlich niedriger und beträgt ca. 30—40%. Derartige Prozentangaben sind allerdings infolge unterschiedlicher Versuchsbedingungen und wegen der Abhängigkeit von einer Reihe von Faktoren sehr variabel und daher nur mit Vorbehalt zu nennen.

Toxizität

Die Toxizität des Cefalotins ist ähnlich wie bei den Penicillinen außerordentlich gering, wie dies die Ermittlung der akuten und chronischen Toxizität bestätigen konnte.

Zwischen den semisynthetischen Penicillinen besteht eine ausgesprochene Kreuzallergie, die allerdings im Ausmaß zwischen den einzelnen Verbindungen stark differiert. Da die Cephalosporine in ihrer chemischen Struktur den Penicillinen ähnlich sind, stand von vornherein die Möglichkeit einer Kreuzsensibilisierung zu erwarten. Die Beurteilung einer Kreuzallergie ist sehr schwierig; sie läßt sich auf Grund vorliegender tierexperimenteller Studien nicht 100%ig ausschließen. Drei Fälle einer möglichen Kreuzallergie Penicillin/Cefalotin wur-

den bisher beschrieben. Die Mehrzahl der bisherigen klinischen Erfahrungsberichte spricht allerdings dagegen.

Resistenzlage der klinisch wichtigsten Bakterien gegenüber Penicillin G, Ampicillin und Cefalotin

1203 Bakterienstämme wurden auf ihr Verhalten gegenüber den genannten Antibiotika im Papierblättchentest geprüft. Die Dosierung der einzelnen Testblättchen betrug: Penicillin G = 1 E. pro Blättchen, Ampicillin = 5 γ pro Blättchen, Cefalotin = 30 γ pro Blättchen.

Die Ergebnisse sind ein Spiegel des Wirkungsspektrums von Cefalotin, wobei das unterschiedliche Verhalten gegenüber den einzelnen Keimspezies deutlich unterstreicht, daß eine bakteriologische Voruntersuchung mit Resistenzbestimmung Voraussetzung für eine exakte Indikation ist. Von den getesteten *E. coli*-Stämmen waren dabei 83% sensibel, *Klebsiella* Sp. = 73%. Unter den *Pseudomonas*-Stämmen zeigten sich 98% als resistent. Innerhalb der *Proteus*-Gruppe (74% der Stämme sensibel) kommt — bei Aufgliederung nach den verschiedenen Spezies — zum Ausdruck, daß *Proteus mirabilis* fast durchweg empfindlich ist. Stämme von *Proteus rettgeri* waren resistent, *Proteus morgani* und *vulgaris* verhielten sich unterschiedlich (aber in der Mehrzahl der Fälle handelte es sich ebenfalls um resistente Stämme). Unter den grampositiven Bakterien zeigten 99% der Staphylokokkenstämme, aber nur 8% der Enterokokkenstämme eine Empfindlichkeit.

Therapieergebnisse

Nach eingehendem Studium der Eigenschaften und der Toxizität der Cephalosporine und vorausgehenden Resistenzprüfungen wurde eine klinische Prüfung an 50 Patienten vorgenommen, um die therapeutische Potenz von Cefalotin (Cefalotin, Lilly) zu ermitteln. Entsprechend seinen pharmako-

Resistenzprüfung von 1203 Bakterienstämmen
(Vergleich der Ergebnisse von Ampicillin, Cefalotin, z. T.
auch Penicillin G)

Anzahl der Stämme		Verteilung auf verschiedene Empfindlichkeitsstufen			
		Cefalotin 30 γ /Bl. %		Ampicillin 5 γ /Bl. %	
				Penicillin G 1 E/Bl.	
E. coli 300 Stämme	E	250	83,3	152	50,7
	mE	22	7,3	52	17,3
	sE	7	2,3	29	9,7
	R	21	7,0	67	22,3
gesamt		300		300	
Klebsiella Sp. 96 Stämme	E	70	72,9	5	5,7
	mE	9	9,4	3	3,5
	sE	5	5,2	8	9,2
	R	12	12,5	71	81,6
gesamt		96		87	
Cloaco Sp. 30 Stämme	E	8	26,7	4	13,8
	mE	3	10,0	5	17,2
	sE	3	10,0	4	13,8
	R	16	53,3	16	55,2
gesamt		30		29	
Alcaligenes Sp. 23 Stämme	E	5	21,8	3	13,1
	mE	—	—	1	4,3
	sE	7	30,4	2	8,7
	R	11	47,8	17	73,9
gesamt		23		23	

Achromobacter Sp.	E	5	16,7	3	10,0
30 Stämme	mE	—	—	1	3,3
	sE	6	20,0	3	10,0
	R	19	63,3	23	76,7
gesamt		30		30	
Coliforme Bakt.	E	31	70,5	7	16,7
44 Stämme	mE	2	4,5	4	9,5
	sE	2	4,5	7	16,7
	R	9	20,5	24	57,1
gesamt		44		42	
Proteus Sp.	E	101	73,7	100	73,0
137 Stämme	mE	1	0,7	6	4,4
	sE	2	1,4	4	2,9
	R	33	24,2	27	19,7
gesamt		137		137	
Pseudomonas Sp.	E	1	1,9	1	1,9
54 Stämme	mE	—	—	1	1,9
	sE	—	—	—	—
	R	53	98,1	52	96,2
gesamt		54		54	
Gramneg. Bakt.	E	8	32,0	10	40,0
25 Stämme	mE	1	4,0	4	16,0
	sE	6	24,0	2	8,0
	R	10	40,0	9	36,0
gesamt		25		25	
Haemoph. infl.	E	13	65,0	14	70,0
20 Stämme	mE	1	5,0	2	10,0
	sE	2	10,0	—	—
	R	4	20,0	4	20,0
gesamt		20		20	

Gegenüber Penicillin G ist bei den verwendeten Testblättchenkonzentrationen von 1 E/Bl. eine 100%ige Resistenz dieser getesteten gramnegativen Stäbchen zu erwarten.

Staphylokokken	E	146	98,6			24	17,4
148 Stämme	mE	—	—			8	5,8
	sE	—	—			16	11,6
	R	2	1,4			90	65,2
gesamt		148				138	
Streptokokken	E	22	78,6	26	96,4	10	58,8
(vergrünende,	mE	5	17,8	—	—	2	11,8
hämolys. u. an-	sE	1	3,6	—	—	1	5,9
hämolys.), 28 St.	R	—	—	1	3,6	4	23,5
gesamt		28		27		17	
Pneumokokken	E	15	100,0	15	100,0	5	41,7
15 Stämme	mE	—	—	—	—	4	33,3
	sE	—	—	—	—	1	8,3
	R	—	—	—	—	2	16,7
gesamt		15		15		12	
Enterokokken	E	21	8,4	241	96,8		
249 Stämme	mE	169	67,9	8	3,2		
	sE	54	21,7	—	—		
	R	5	2,0	—	—		
gesamt		249		249			
Diphtheroide	E	4	100,0	4	100,0		
Stäbchen	mE	—	—	—	—		
4 Stämme	sE	—	—	—	—		
	R	—	—	—	—		
gesamt		4		4			
Gesamtergebnis	E	700	58,2	585	56,1	39	23,4
	mE	213	17,7	87	8,4	14	8,4
	sE	95	7,9	59	5,7	18	10,8
	R	195	16,2	311	29,8	96	57,4

E = Empfindlichkeit

mE = mäßige Empfindlichkeit

sE = schwache Empfindlichkeit

R = Resistenz

kinetischen Eigenschaften und seinem breiten Wirkungsspektrum wurde die Indikation festgelegt. Eine besondere Auswahl des Patientengutes wurde nicht vorgenommen, so daß der Indikationskreis von vornherein eine Reihe von Fehlindikationen, hoffnungslosen Fällen und chronischen Infekten einschloß.

Die **Dosis** betrug im allgemeinen 4×500 mg/die i.m. und (oder) i.v. In einzelnen Fällen wurde die Tagesdosis auf 5 g erhöht. Im Durchschnitt wurde Cefalotin 12,6 Tage lang gegeben. Die längste Behandlung dauerte 61 Tage bei einem Patienten mit multiplen Lungenabszessen und 38 Tage bei einem Patienten mit massiver abszedierender Staphylokokkenpneumonie (Dosis jeweils 0,5 g, $4 \times$ /die). Cefalotin erhielten 27 Frauen und 23 Männer. Die Fälle lassen sich in 4 Gruppen einteilen.

1. Krankheiten der Respirationsorgane:

Pneumonie, Bronchopneumonie, Lungenabszeß, Pleuraempyem und Bronchiektasen.

2. Krankheiten der Nieren und ableitenden Harnwege:

Akute und chronische Pyelonephritis, Zystitis.

3. Septische Krankheitsbilder und Folgeerscheinungen:

Endocarditis lenta, Staphylokokkensepsis, Aneurysma mit Sepsis, Osteomyelitis, infizierte Verbrennungen mit septischen Fieberschüben.

4. Bakterielle Infekte bei

a) malignen Krankheiten (Hämoblastosen, M. Hodgkin)

b) Diabetes mellitus, Lungentuberkulose.

Die Beurteilung des Behandlungsergebnisses erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten. Nach Möglichkeit wurden bakteriologische Kontrolluntersuchungen nach Beendigung der Medikation ausgeführt.

Als sehr gut bezeichneten wir nur eindeutige Behandlungserfolge. Bei nicht voll befriedigendem Ergebnis wurde ein mäßiger Behandlungserfolg registriert. Alle anderen Fälle wurden als Mißerfolge gewertet.

Cefalotin erhielten

1. 17 Patienten mit **Krankheiten der Respirationsorgane**; davon 12 mit Pneumonie bzw. Bronchopneumonie und 3 Patienten mit abszedierender Pneumonie, sowie je 1 Patient mit Bronchiektasen plus Lungenblutung und Pleuraempyem.

Bei 5 Fällen konnten im Sputum Pneumokokken nachgewiesen werden, 2mal vergesellschaftet mit koagulase-positiven Staphylokokken, einmal mit *Haemophilus influenzae*. Bei einem Patienten mit abszedierender Pneumonie konnten koagulase-positive Staphylokokken allein, bei einem anderen Pneumokokken, gefunden werden. Bei 5 Patienten zeigten sich als vermutliche Erreger: *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, Schleimbildner der Coli-Gruppe, Enterokokken bzw. haemolisierende Streptokokken. Bei 4 Patienten konnten keine pathogenen Bakterien nachgewiesen werden, die Diagnose wurde durch das klinische und röntgenologische Bild gestellt.

Alle Patienten, außer einem mit mäßigem Therapieergebnis sowie einem „Therapieversager“, sprachen gut auf die Behandlung an. Die anfangs ermittelten Erreger konnten nach Abschluß der Therapie nicht mehr gefunden werden. Das Therapieversagen bezog sich auf einen 68j. Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit abszedierender Pneumonie des re. Unterlappens, der erfolglos mit Chloramphenicol und Tetracyklinen behandelt war, relativ spät erst Cefalotin erhielt und durch Gehirnabszesse ad exitum kam.

An 2 Fällen soll die Wirkung des Cefalotins bei lebensbedrohlichen Infekten des Respirationstraktes demonstriert werden, da diese Erfolge oft mehr aussagen als Erfolgsquoten.

Ergebnisse einer Cefalotin-Behandlung bei 50 Patienten

Krankheit	Zahl der behandel- ten Pat.	Behandlungserfolg		
		sehr gut	mäßig	Therapie- versagen
1. Krankheiten des				
Resp.-Traktes:				
Pneumonie	12	12	—	—
Lungenabszeß	3	2	—	1
Bronchiektasie	1	1	—	—
Pleuraempyem	1	—	1	—
	17	15	1	1
2. Krankheiten der Nie- ren u. harnabl. Wege:				
akute Pyelonephritis	1	1	—	—
chron. Pyelonephritis	6	2	—	4
Zystitis u. Zystopyelitis	12	10	1	1
	19	13	1	5
3. Sept. Krankheitsbilder (bzw. Folgerscheing.):				
Postoperative Sepsis	3	—	—	3
Osteomyelitis	1	1	—	—
Verbrennung	1	1	—	—
	5	2	—	3
4. Infektionen bei ver- mind. Infekteresistenz				
a) maligne Krankh.	6	4	1	1
b) Diabetes mellitus	1	1	—	—
Lungentuberkulose	2	—	—	2
	9	5	1	3
gesamt	50	35	3	12
%		70	6	24

Fall 1:

21j. Patient. Einweisung in stark reduziertem Allgemeinzustand. Temp. bis $39,8^{\circ}$ C. Zunächst Verdacht auf Lungentuberkulose. Trotz Tuberkulostatika und Phenylbutazon weitere Verschlechterung. Nach Einsetzen der Cefalotin-Therapie (Therapiedauer 38 Tage, Dosis 2 g/die) Entfieberung in 24 Stunden. Erhebliche subjektive Besserung. Rückgang der Auswurfmenge. Röntgen-Befund vor Therapiebeginn und 6 Wochen später siehe Abb. 2 und 3. Am 20. Behandlungstag wurde ein Rückgang der Granulozyten von 65 auf 16% festgestellt. Alle Medikamente wurden sofort abgesetzt. Die immunologische Untersuchung ergab keine arzneimittelallergischen Antikörper. Da nach Absetzen die Temperaturen wieder anstiegen, wurde Cefalotin allein ohne Zwischenfälle weitere 18 Tage in gleicher Dosierung bis zur Heilung verabreicht. (Diagnose: *Abszedierende Staphylokokkenpneumonie*.)

Fall 2:

53j. Patient in stark reduziertem Allgemeinzustand. Temp. um $38,5^{\circ}$ C. Gangränöser Auswurf (100—150 ml/die). Faustgroße Abszeßbildung mit Kammerung und Spiegelbildung und bronchopneumonische Infiltrationen im linken Lungenunterlappen. Durch die Therapie mit Cefalotin wesentliche Befundbesserung, siehe Abb. 4 und 5 (Therapiedauer 61 Tage, Dosierung 2 g/die). Da durch die Ausdehnung des Prozesses eine Restitutio ad integrum nicht möglich erschien, wurde die Unterlappenresektion durchgeführt. Der Patient, der in vollkommen inoperablem Zustand in die Klinik eingewiesen wurde, überstand durch die eingeleitete Antibiotikatherapie die Operation hervorragend. (Diagnose: *Lungenabszeß durch einschmelzende Bronchopneumonie*.)

2. In die Gruppe der Patienten mit **Krankheiten der Nieren und ableitenden Harnwege** fallen 19 Patienten. Es handelte sich um 6 Patienten mit einer chronischen, 1 Patient mit einer akuten Pyelonephritis und 12 mit Zystitis bzw. Zystopyelitis. Ob bei letzteren eine Nierenbeteiligung vorlag, ließ sich nicht sicher entscheiden, muß zumindest aber bei der Mehrzahl der Fälle angenommen werden.

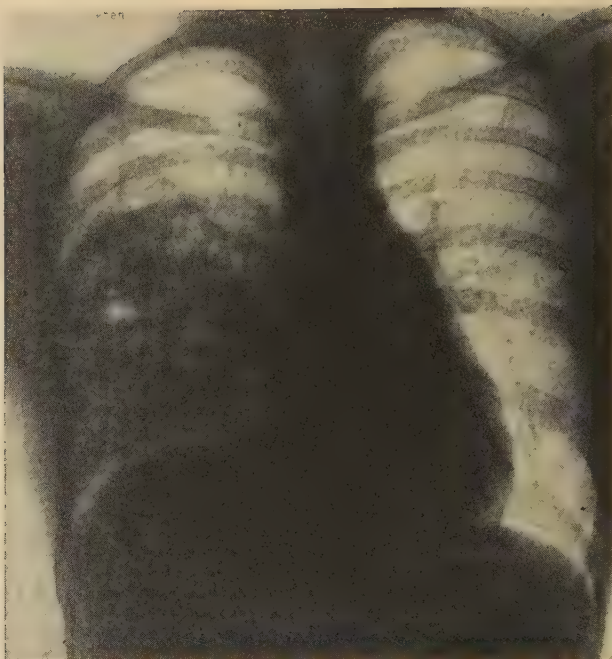


Abb. 2

13 Patienten sprachen gut auf die Behandlung an, einmal wurde nur ein mäßiger Erfolg verbucht (nach anfänglichem Ansprechen wurde die Therapie aus anderweitigen Gründen unterbrochen), 5mal ein Mißerfolg registriert. Bei den Therapieversagern handelte es sich fast ausnahmslos (4 Fälle) um fortgeschrittene Formen der chronischen Pyelonephritis mit gestörter Nierenfunktion. Ein Mißerfolg wurde bei 1 Kranken mit Zystopyelitis (Pyelonephritis?) mit Enterokokkennachweis registriert. Außerdem waren als vermutliche Erreger bei den verschiedenen Fällen *E. coli*, *Klebsiella* sp. und *Proteus* sp. isoliert worden. Als gut wurde das Therapieergebnis bei den Fällen mit chronischer Pyelonephritis angesehen, wenn neben Besserung des klinischen Befundes die ursprünglich in signifikan-

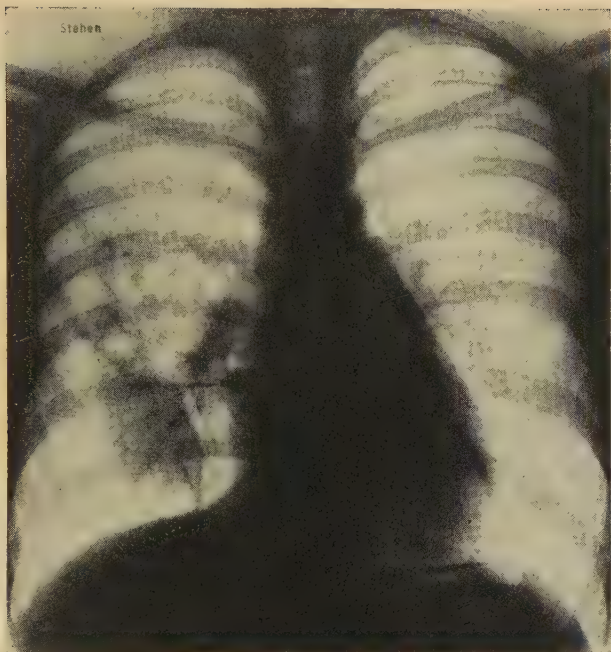


Abb. 3

ter Zahl vorhandenen Keime bei mehrfachen Kontrollen nicht mehr nachweisbar waren und der Befund der quantitativen Zellausscheidung sich normalisiert hatte. Entsprechend der Natur des Leidens wurde anschließend eine Langzeittherapie mit voller Dosierung eines Harnwegtherapeutikums bzw. Sulfonamids (je nach Fall Nitrofurantoin, Nalidixinsäure oder ein Sulfonamidpräparat) eingeleitet. Diese Therapieform wurde auch bei den Patienten mit akuter Pyelonephritis bzw. Zystopyelitis im Anschluß an die Cephalosporin-Medikation zur Vermeidung einer chronischen Pyelonephritis empfohlen.

3. In die 3. Gruppe mit **septischen Zustandsbildern bzw. deren Folgeerscheinungen** reichten wir 5 Patienten ein. 2 sehr guten Therapieergebnissen stehen 3 Mißerfolge gegenüber.

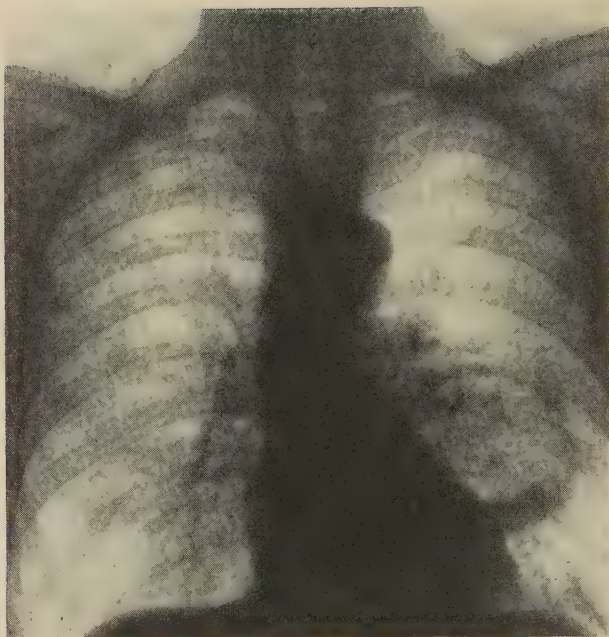


Abb. 4

Bei einer 27j. Patientin war eine Staphylokokken-sepsis vorhergegangen und ein beschwerdefreies Intervall eingetreten. Schließlich traten Schmerzen in der li. Leistengegend und eine zunehmende Beugekontraktur des li. Oberschenkels auf mit Temp. bis $39,5^{\circ}$ C. Der Röntgenbefund ließ Veränderungen im Bereich des li. Ileosakralgelenkes erkennen, die im Zusammenhang mit der Anamnese und dem Befund als Osteomyelitis gedeutet wurden. Eine 14tägige Cefalotin-Behandlung mit 4mal 0,5 g/die führte innerhalb 5 Tagen zu einer Normalisierung der Temperaturen, Rückbildung der Beugekontraktur, so daß das Bein ohne Schmerzen gestreckt werden konnte. Nach rascher Besserung des Allgemeinbefindens konnte die Patientin als geheilt entlassen werden.

Bei 1 Kranken mit schwerer Verbrennung (40% der Körperoberfläche betreffend) mit Nachweis von Staphylokokken, E. coli, Proteus mirabilis und Pseudomonas aeruginosa bestanden septische Temperaturen.

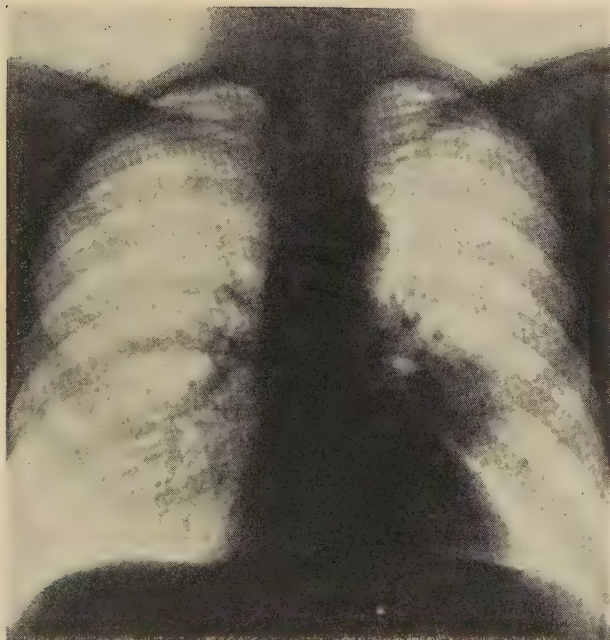


Abb. 5

Nach einleitender Cefalotin-Medikation wurde schließlich, nach Bekanntwerden des bakteriologischen Untersuchungsergebnisses, noch Colistin hinzugegeben. Es kam zu einer raschen Entfieberung und Besserung des Allgemeinbefindens. Mit der Weiterführung der Therapie (Hauttransplantation), die nach längerer Zeit zur Heilung führten, konnte dann begonnen werden.

Bei den Therapieversagern handelte es sich um 3 Patienten mit dem gemeinsamen Charakteristikum lokaler Abszedierungen in einem postoperativen Narbengebiet (Operation einer Aortenstenose, eines Aneurysma der A. iliaca int. links und eine postoperative eitrige Prostatitis), septischer Streuung und Unbeeinflussbarkeit des Ausgangsherdes nicht infolge Resistenz, sondern Persistenz der Bakterien. Zweimal waren Staph. aureus, koagulasepositiv, einmal E. coli die Erreger des septischen Krankheitsbildes.

4. In der 4. Gruppe faßten wir Infektionen zusammen, ausgelöst oder begünstigt durch fehlende oder stark reduzierte Infektoresistenz: Septische Fieberschübe z. B. bei Retikuloze, Lymphosarkom, Retothelsarkom, unreifzelliger Leukose, M. Hodgkin usw. Natürlich fällt hier die Entscheidung, falls nicht positive Blutkulturen erhalten wurden, schwer, ob es sich um septische Temperaturschübe oder sog. „Tumorfieber“ handelte. Eigene Erfahrungen legen aber nahe, daß in der Mehrzahl der Fälle bakterielle Komplikationen vorliegen. Als Erfolgskriterium konnten nicht die gleichen Maßstäbe wie bei anderen Infektionen angelegt werden. Als Erfolg wurde gewertet, wenn es gelang, nach Versagen anderer Antibiotika, die septischen Temperaturen zu senken und den antibiotischen Schutz über längere Zeit aufrechtzuerhalten, was bei 4 von 6 Patienten für einen Zeitraum von 14—42 Tagen gelang. Anschließend kam es zum Rezidiv, das trotz massiver antibiotischer Therapie nicht mehr beherrscht werden konnte. In 1 Falle war nur für 8 Tage eine Fieberfreiheit (= mäßiges Therapieansprechen) zu erzielen, in 1 weiteren Falle waren die Temperaturen unbeeinflussbar. In dieser 4. Gruppe zählten wir auch noch bakterielle Infektionen bei Diabetes mellitus (1 Patient mit gutem Behandlungserfolg) bzw. 2 Patienten mit schwerster multikavernöser Lungentuberkulose hinzu, bei denen eine eindeutige Beeinflussung der Infektion nicht gelang.

Nebenwirkungen

Zur Überprüfung möglicher Nebenwirkungen wurden Bestimmungen des Serumbilirubins, der SGOT, SGPT, die Thymolprobe vorgenommen sowie ein Blutstatus durchgeführt, und zwar vor, während und nach der Cefalotin-Therapie. Mit einer Ausnahme konnten keine abweichenden Befunde festgestellt werden. Bei einem Patienten mit Staphylokokkenpneumonie trat am 20. Behand-

lungstag nach 40 g Cefalotin eine Granulozytopenie auf. Gleichzeitig erhielt der Patient aber Phenylbutazon. Nach vorübergehendem Absetzen mußte später Cefalotin wieder gegeben werden, dieses Mal aber ohne Beeinflussung der Granulozyten. Arzneimittelallergische Antikörper waren nicht nachweisbar.

Über Schmerzen an der Injektionsstelle klagte die Mehrzahl der Patienten, bei 4 Patienten mußte daher die i.m. Injektion unterlassen werden. Bei 2 Patienten mit Dauertropfinfusion von 2—3 g/die über einen längeren Zeitraum kam es zu lokalen Thrombophlebitiden an der Infusionsstelle. Aus dem Schrifttum werden als Nebenwirkungen besonders die schmerzhaften i.m. Injektionen erwähnt, Thrombophlebitiden bei i.v. Dauertropfinfusion, die aber durch systematische Verwendung von Hydrocortison (25—100 mg täglich) vermeidbar zu sein scheinen, gelegentlich arzneimittelallergische Exantheme, die Feststellung einer Eosinophilie und in Einzelfällen Erhöhungen der Transaminasewerte im Serum (SGOT, SGPT).

Diskussion der Ergebnisse

Neben den Breitbandantibiotika Chloramphenicol und den Tetrazyklinen hat sich in den letzten Jahren bei schweren Mischinfektionen die Kombination eines „Staphylokokken-Penicillins“ (Isoxazolyl-Penicilline oder Methicillin) mit Ampicillin ausgezeichnet bewährt. Der große Vorteil der Cephalosporine ist, daß sie die Penicillinasefestigkeit der Staphylokokken-Penicilline einerseits, und das breite antibakterielle Spektrum des Ampicillins andererseits in einem Mittel vereinigen. Darüber hinaus werden im Gegensatz zu Ampicillin Klebsiellen und *Aerobacter aerogenes*, die häufig eine weitgehende Antibiotika-Resistenz zeigen, mit-erfaßt. Nachteile sind die geringe Enterokokkenwirksamkeit, die allerdings durch Dosiserhöhung zum Teil ausgleichbar ist, und die Notwendigkeit

zur parenteralen Applikation. Ein weiterer wesentlicher Gesichtspunkt ist die Beobachtung, daß trotz chemischer Verwandtschaft der Penicilline und Cephalosporine und trotz vereinzelter Beobachtungen in der überwiegenden Mehrzahl der klinischen Erfahrungsberichte keine Kreuzallergie beobachtet wird. (4 eigene Fälle mit Penicillinallergie und einwandfreier Verträglichkeit von Cefalotin.) Ein weiterer Nachteil der Cephalosporine im Vergleich zu den Penicillinen, insbesondere Ampicillin, ist die geringe Ausscheidung mit der Galle, die keine besonders günstigen Ergebnisse bei Infektionen der Gallenwege und Gallenblase erwarten läßt.

Die Cephalosporine sind bei allen Organ- oder Allgemeininfektionen indiziert. Bei Meningitiden läßt sich der geringe Übertritt in den Liquor cerebrospinalis durch intrathekale Gaben (bei Cefaloridin ca. 50 mg) ausgleichen. Als besondere Indikation muß die Therapie von Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege angesehen werden. Die beiden verfügbaren halbsynthetischen Cephalosporin-Derivate, Cefalotin und Cefaloridin, weisen nur geringfügige Unterschiede in ihrem antibakteriellen Verhalten auf, die klinisch nicht faßbar sind. Aus diesen Gegebenheiten und aus ihrem pharmakokinetischen Verhalten heraus wurden die durchschnittlichen Tagesdosen und die Dosierungsintervalle festgelegt: Normaldosierung für Cefaloridin = $(2) - 4 \times 500$ mg/die, für Cefalotin = 4×500 mg/die. Als Tagesmaximaldosis wird 12—16(—24) g angegeben.

Die Resistenzbestimmungen von 1203 Bakterienstämmen ergaben die bereits geschilderten Verhältnisse. Eine Testblättchenkonzentration von 30 γ erschien als etwas zu hoch gegriffen, gemessen an den mittleren Serumkonzentrationen bei Normaldosierung. Nicht jedem Therapeuten ist klar, daß bei dieser Testblättchenkonzentration als sensibel erklärte Erreger unter Umständen erst bei Dosiserhöhung therapeutisch zu erfassen sind. Im Ver-

gleich zu Ampicillin (Testblättchenkonzentration 5 γ) erscheinen die Cefalotin-Testergebnisse daher etwas idealisiert. Uns scheint für den Allgemeingebrauch eine mittlere Blättchenkonzentration für Cefalotin angemessener.

Die klinische Prüfung von Cefalotin bei 50 Patienten reiht sich gut in die Erfahrungen mit Cefaloridin ein. Die jeweils erfaßten Indikationen sind einander in ihrer Zusammensetzung sehr ähnlich. Der sehr gute Erfolg bei 35 (= 70%) der Patienten erhält besonderes Gewicht, wenn unterstrichen wird, daß er zum Teil bei Patienten, die erfolglos mit anderen Antibiotika vorbehandelt waren, erzielt wurde. Die Beurteilung einer klinischen Prüfung anhand des doppelten Blindversuches ist bei schweren bakteriellen Infekten natürlich unmöglich, so daß wir darauf angewiesen sind, die Therapieerfolge bei lebensbedrohlichen Krankheiten oder schwer beeinflussbaren Krankheitsbildern als Maß für die therapeutische Potenz eines Antibiotikums heranzuziehen. Es seien hier nur die geschilderten ausgezeichneten Therapieerfolge bei abszedierenden Pneumonien, je 1 Patient mit Osteomyelitis bzw. einer ausgedehnten Verbrennung, bei schweren septischen Fieberschüben im Verlauf von Krankheiten mit verminderter Infektoresistenz, erwähnt. Diese eindrucksvollen Ergebnisse sprechen für sich. Mäßige Behandlungserfolge (3 Patienten = 6%) waren größtenteils durch Begleitkrankheiten bedingt. Unter den Therapieversagern (12 Patienten = 24%) befanden sich allein 4 Patienten mit unbeeinflussbarer chronischer Pyelonephritis, jeweils Patienten mit gestörter Nierenfunktion, und 3 Patienten, bei denen infolge der Verhältnisse am Infektionsherd (postoperative Abszedierungen im Narbengewebe) kein Ansprechen auf die Therapie möglich war. Mit diesen Fällen sind gleichzeitig die Grenzen einer antibakteriellen Chemotherapie abgesteckt.

Als Nebenwirkung ist vor allem die bereits ge-

nannte Schmerzhaftigkeit bei der i.m. Injektion zu erwähnen. Die Zugabe eines Lokalanästhetikums wäre empfehlenswert. Bei i.v. Applikation über einen längeren Zeitraum muß bei einem geringen Teil der Fälle mit Thrombophlebitiden gerechnet werden. Das Auftreten einer Granulozytopenie im Zuge einer längeren Cefalotin-Therapie konnte nicht sicher auf das Medikament bezogen werden (gleichzeitige Gabe von Phenylbutazon), zumal, nachdem eine Wiederaufnahme der Cefalotin-Gaben erforderlich wurde, die Granulozyten jetzt unverändert normal blieben. Ähnlich steht mindestens bei 2 von 3 Fällen einer Granulozytopenie, über die von *Davis u. Mitarb.* berichtet wird, ein schlüssiger Beweis über eine ursächliche granulozytopenische Wirkung von Cefalotin aus (es wurde im Krankheitsverlauf dieser Fälle entweder Penicillin mit Auftreten einer Allergie bzw. Chloramphenicol gegeben). Dennoch erscheint es ratsam, das Augenmerk auf die Granulozyten, insbesondere bei langdauernder Therapie oder überhöhter Dosierung, zu richten. Hinweise auf nephrotoxische oder hepatotoxische Erscheinungen waren in unserem Untersuchungsgut nicht gegeben.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Cephalosporine einen echten Fortschritt in der Chemotherapie bakterieller Infektionen bedeuten. Die Eigenschaften einer hohen Penicillinasefestigkeit, ihr breites Wirkungsspektrum, das die klinisch wichtigsten Bakterien umfaßt, die geringe Toxizität, die erhebliche Dosiserhöhungen gestattet, eine unbedeutende Serumproteinbindung, die Möglichkeit einer bakteriziden Wirkungsweise, eine nicht ins Gewicht fallende, nur teilweise festzustellende Kreuzresistenz mit den Penicillinen und eine klinisch bisher in umfangreichen Prüfungen selten faßbare Kreuzallergie gegenüber den Penicillinen (bisher 3 Fälle beschrieben) räumen ihnen einen der ersten Plätze hochwirksamer Antibiotika mit breiter Wirkungsfläche ein.

Als *Hauptindikation* ist daher die Notfalltherapie anzusehen, d. h. der Soforteinsatz eines Antibiotikums, das mit größter Wahrscheinlichkeit die am häufigsten auftretenden Erreger erfaßt. Dennoch gilt unverändert die Forderung einer vor Therapiebeginn eingeleiteten bakteriologischen Untersuchung mit *Resistenzbestimmung*, um — falls notwendig — auf eine andere oder gezieltere Therapie überzugehen. Die Indikationen im einzelnen erstrecken sich auf alle Allgemeininfektionen. Während bei Infektionen der Gallenwege und der Gallenblase keine günstigen Ergebnisse zu erwarten sind (geringe Ausscheidung der Cephalosporine durch die Galle) ist die Indikation bei Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege besonders herauszustellen. Enterokokken gehören nicht zum Wirkungsbereich der Cephalosporine, sind aber zu einem großen Teil (ca. 70%) durch Dosiserhöhung zu erfassen.

Eine hochgradige Resistenz liegt gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* vor. Bei Mischinfektionen mit diesem Keim hat sich uns die Kombination eines Cephalosporins mit Colistin bewährt. Als Nachteile sind eine fehlende orale Applikationsmöglichkeit, kurze Dosierungsintervalle, die 6 bis 12stündige (Cefaloridin) bzw. 6stündige (Cefalotin) Injektionen erfordern, zu nennen. Bei Cefalotin scheint die i.m. Injektion teilweise sehr schmerzhaft zu sein. Auf die Möglichkeit des Auftretens einer Granulozytopenie sollte bei längerer Cefalotin-Therapie geachtet werden. Entsprechende Beobachtungen ließen sich bisher aber nicht sicher allein auf Cefalotin beziehen. Auf der Basis klinischer Prüfungen lassen sich Unterschiede in der Wirkung der einzelnen Cephalosporine nicht erfassen. Die Therapieergebnisse legen ein eindrucksvolles Zeugnis über den hohen Wert dieser neuen Mittel ab.

Dieser Arbeit liegen wesentliche Teile der Dissertation von Herrn cand. med. H. J. Laar, Freiburg i. Br., zugrunde.

Schrifttum: 1. Anderson, K. N. and Petersdorf, R. G.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1962) 724. — 2. Ayliffe, G. A. J., Barber, M. and Waterworth, P. M.: Brit. med. J. 1 (1963) 369. — 3. Barber, M.: Ciba Found. Study Group, 13 (1962) 89. — 4. Barber, M. and Waterworth, P. M.: Brit. med. J. 1 (1962) 1159. — 5. Barber, M. and Waterworth, P. M.: Brit. med. J. 2 (1964) 344. — 6. Barber, M. and Waterworth, P. M.: Resistance of the Hospital Staphylococci to the Penicillins and Cephalosporins. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 65, 1965. — 7. Benner, E. J., Brodie, I. L. and Kirby, W. M. M.: Cephaloridine versus Cephalothin. Clinical and Laboratory comparisons. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 67, 1965. — 8. Berg, R. and Goldberg, H. S.: Resistance patterns and killing rates of Cephalothin, Methicillin and Oxacillin. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 66, 1965. — 9. Boniece, W. S. Wick, W. E., Holmes, D. H. and Redman, C. R.: J. Bact. 84 (1962) 1292. — 10. Brauttriss, M. W., Smith, J. W. and Steinman, H. G.: J. Immunol. 94 (1966) 696. — 11. Bredehorst, H. G.: Münch. Med. Wschr., 105 (1963) 2302. — 12. Bunn, P.: Current status of the synthetic Penicillins. A synopsis of their specific uses in clinical medicine. IIIrd Int. Congr. of Chemoth. II, 1426, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964. — 13. Chabbert, Y. A. and Baudens, J. G.: Résistance naturelle des staphylocoques à la méthicilline, l'oxacilline et la céphalothine. IIIrd Int. Congr. of Chemoth. II, 1401, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964. — 14. Chabbert, Y. A. and Baudens, J. G.: Transmissible resistance to six groups of antibiotics in Salmonella-infections. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 63, 1965. — 15. Chain, E. B.: Ciba Found. Study Group, 13 (1962) 3. — 16. Chang, T. W. and Weinstein, L.: Antimicr. Agents and Chemoth., (1963) 278. — 17. Chang, T. W. and Weinstein, L.: J. Bact. 85 (1963) 1022. — 18. Chang, T. W. and Weinstein, L.: Science, 143 (1964) 807. — 19. Cohen, P. G., Romansky, M. J. and Johnson, A. C.: Cephaloridine — laboratory and clinical evaluation in 78 patients. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 68, 1965. — 20. Crompton, B., Jago, M., Crawford, K., Newton, G. G. F. and Abraham, E. P.: Biochem. J. 83 (1962) 52. — 21. Culp, H. W., Marshall, F. J. and McMahon, R. E.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1963) 243. — 22. Currie, J. P. and Tomich, E. G.: pers. Mitteilung. — 23. Davis, A., Seligman, S. J., Hewitt, W. L. and Finegold, S. M.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1963) 272. — 24. Eagle, H.: J. exp. Med. 85 (1947) 163. — 25. Editorial: Med. Proc. 2 (1965) 41. — 26. Editorial: Brit. med. J. (1964) 1211. — 27. Eriksen, K. R. and Erichsen, I.: Acta path. microbiol. scand. 62 (1964) 255. — 28. Fleming, P. C. and Goldner, D. G.: Lancet, I (1963) 1399. — 29. Flux, M., Riley, H. D., Bracken, J. and Bracken, E. C.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1963) 254. — 30. Godzeski, C. W., Brier, G. and Pavey, D. E.: Appl. Microbiol. 11 (1963) 122. — 31. Gonella, J. S., Olexy, V. M. and Jackson, G. G.: Cephaloridine treatment of bacterial infection. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 68, 1965. — 32. Griffith, R. S. and Black, H. R.: J. Amer. med. Ass. 189 (1964) 823. — 33. Heitler, M. S., Isenberg, H. D., Karell, T. S. and Driller, M.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1963) 261. — 34. Herrell, W. E., Balows, A. and Becker, J.: Clin. Pharmacol. Ther. 4 (1963) 709. — 35. Holloway, W. J. and Scott, E. G.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1964) 215. — 36. Holloway, W. J. and Scott, E. G.: Clinical experience with Cephaloridine. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicr. Agents and Chemoth., 69, 1965. — 37. Kabins, S. A., Eisenstein, B. and Cohen, S.: J. Amer. 193 (1965) 165. — 38. Kabins, S. A. and Cohen, S.: Antimicr. Agents and Chemoth. (1964) 207. — 39. Kagan, B. M., Molander, C. W. and Weinberger, H. J.: J. Bact. 83 (1962) 1162. — 40. Kirby, W. M. M.: Antimicr.

Agents and Chemoth. (1964) 274. — 41. Kjellander, J. O., Klein, O. J. and Finland, M.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 113 (1963) 1023. — 42. Kleeman, C. R., Kewitt, W. L. and Guze, L. B.: Medicine 39 (1960) 3. — 43. Knox, R. and Smith, J. Z.: Lancet, II (1961) 520. — 44. Kunin, C. M. and Finland, M.: J. Clin. Invest. 68 (1959) 1504. — 45. Lee, Ch. Ch. and Anderson, R. C.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1962) 695. — 46. Lee, Ch. Ch., Herr, E. B. jr. and Anderson, R. C.: Clin. Med. (1963) 70. — 47. Lepper, M. H.: Current status of the chemotherapy of the bacterial infection with the new Penicillins. IIIrd Int. Congr. of Chemoth., II. 1268, Thieme Verlag, Stuttgart, 1964. — 48. Martin, J. K. jr., Hermans, P. E., Karlson, A. G. and Nichols, D. R.: Preliminary laboratory and clinical evaluation of Cephaloridine. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicrob. Agents and Chemoth., 67, 1965. — 49. Mössner, G. und Maurer, H.: Die „Resistenzlage“ klinisch wichtiger Bakterien aus Untersuchungsmaterialien der Med. Klinik 1957–1963. Beitr. z. inn. Med., 655, Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1964. — 50. Mössner, G., Maurer, H. und Flege, M.: Med. Klinik, 60 (1965) 1944. — 51. Mössner, G.: Resistenzprobleme bei der Anwendung von Antibiotika. Ther. Berichte 38 (1966) 34. — 52. Mo-lander, C. W., Kagan, B. M., Weinberger, H. J., Heimlich, E. M. und Busser, R. J.: J. Bact. 88 (1964) 591. — 53. Muggleton, P. W., O'Callaghan, C. H. and Stevens, W. K.: Brit. med. J. II (1964) 1234. — 54. Murdoch, J. McC., Speirs, C. R., Geddes, A. M. and Wallace, E. T.: Brit. Med. J. II (1964) 1238. — 55. Naumann, P.: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 268. — 56. O'Callaghan, C. H. and Muggleton, P. W.: Biochem. J. 89 (1963) 304. — 57. O'Callaghan, C. H. and Marshall, M. J.: J. gen. Microbiol. — 58. O'Callaghan, C. H., Stevens, W. K. and Muggleton, P. W.: Brit. med. J. — 59. Olarte, J., Galindo, E. and Joachin, A.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1962) 788. — 60. Parker, R. H., Watanabe, F. and Hoeprich, P. D.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1964) 423. — 61. Philson, J. R., Clancy, C. F. and Alexander, J. D.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1963) 267. — 62. Plempel, M.: Therapie-woche 20 (1965) 1078. — 63. Pollack, M. R.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1964) 292. — 64. Reichelderfer, L. C. and Reichelderfer, T. E.: Clin. Med. 71 (1964) 339. — 65. Riley, H. D., Bracken, E. R. and Flux, M.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1962) 716. — 66. Robins, W. C.: J. Clin. Invest., 28 (1949) 806. — 67. Sabath, L. D. and Abraham, E. P.: Cephalosporinase and Penicillinase activity by *Bacillus cereus*. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicrob. Agents and Chemoth., 64, 1965. — 68. Schneiderson, S. S., Perlman, E. and Shore, B.: Clin. Med. 71 (1964) 1933. — 69. Seftel, H. C.: Med. Proc. II (1965) 44. — 70. Sidell, S., Burdick, R. E., Brodie, J., Bulger, R. J. and Kirby, W. M. M.: Arch. intern. Med. 112 (1963) 21. — 71. Sheng, K. T., Huang, N. N. and Promadhattavedi, V.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1964) 200. — 72. Stewart, G. T.: Lancet I (1962) 509. — 73. Stewart, G. T. and Holt, R. J.: Lancet II (1964) 1305. — 74a. Sureau, B. and Berrod, J.: Clinical trial of Cephalothin. Antimicrob. Agents and Chemoth. (1965) 25. — 74b. Sureau, B., Berrod, J. et Schwann, K.: Presse méd. 73 (1965) 2055. — 75. Van Arsdell, P. and O'Rourke, T. K.: Clin. Res. 11 (1963) 107. — 76. Voth, D.: Int. Praxis 5 (1965) 615. — 77. Walter, A. M. und Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel, G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1965. — 78. Walters, E. W., Romansky, M. J. and Johnson, A. C.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1962) 706. — 79. Walters, E. W., Romansky, M. J. and Johnson, A. C.: Antimicrob. Agents and Chemoth. (1963) 247. — 80. Weinstein, L., Kaplan, K. and Chang, T. W.: J. Amer. med. Ass. 189 (1964) 829. — 81. Welles, J. S., Gibson, W. R., Harris, P. N., Small, R. M. and Anderson, R. C.: Toxicity, distribution, and excretion of Cephaloridine in laboratory animals. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicrob. Agents and Chemoth. 65, 1965. —

82. Wick, W. E.: In vitro and in vivo laboratory comparison of Cephalothin and Desacetylcephalothin. Abstr. Vth Int. Conf. on Antimicrob. Agents and Chemoth., 66, 1965.

Anschr. d. Verfasser: Doz. Dr. med. G. Mössner, Dr. med. U. Stieler und H. J. Laar, Med. Univ.-Klinik, 78 Freiburg i. Br., Hugstetterstr. 55.

DK 615.779.93 - 036 Cefalotin

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, sowie Nachdruck und fotomechanische Wiedergabe vorbehalten.

LEBENS LAUF

Am 24. 2. 1939 wurde ich als Sohn des Chemikers Dr.-Ing. Joachim Laar und seiner Ehefrau Christa, geb. Menßen, in Berlin geboren. Im August 1942 verließen wir Berlin und zogen nach Eldena in Vorpommern. Im Februar 1945 siedelten wir nach Bad Salzuflen um. Ostern 1946 erfolgte dort die Einschulung in die Volksschule. Juli 1949 verzogen wir nach Frankfurt/M. 1951 kam ich auf die höhere Schule und legte im Februar 1960 die Reifeprüfung ab. Vom 4. April 1960 bis 25. März 1961 leistete ich meinen Wehrdienst in Koblenz ab. Im Sommersemester 1961 begann ich das medizinische Studium an der Freien Universität Berlin und legte am 15. 3. 1962 und 24. 3. 1964 Vorphysikum und Physikum ab. Im Sommersemester 1964 begann ich mit dem klinischen Studium an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br. Am Ende des Wintersemesters 1966/67 beabsichtige ich das medizinische Staatsexamen zu machen.